5

NEUROPATII PARANEOPLAZICE

Ana Câmpeanu, Daniela Anghel
Clinica de Neurologie Fundeni, UMF „Carol Davila“ Bucureşti

Rezumat

Neuropatiile paraneoplazice reprezintă un grup heterogen de afecţiuni rare ale sistemului nervos periferic care apar la bolnavi neoplazici şi nu sunt datorate invaziei directe neoplazice, metastazelor, tratamentului sau afectării organelor vitale de către cancer. Importanţa lor constă în faptul că pot revela un cancer care în aproape 50% din cazuri este într-un stadiu curabil**.** Tipurile clinice de neuropatii paraneoplazice sunt variate, incluzând afectări senzoriale, senzitive, motorii şi autonome. Patogenia acestor sindroame implică mai multe ipoteze: toxică, nutriţională, infecţioasă şi disimună, care determină fie distrucţie neuronală (cu prognostic sever), fie disfuncţie nervoasă (cu prognostic favorabil). Aceste mecanisme sunt din ce în ce mai bine argumentate prin evidenţierea anticorpilor onconeurali. Tratamentul neuropatiilor paraneoplazice vizează eliminarea sursei antigenice (tratamentul tumorii) şi supresia reacţiilor imune (plasmafereza, administrarea de imunoglobuline iv, tacrolimus, mycofenolat mofetil, corticoterapie, ciclofosfamidă). Ineficienţa tratamentului în majoritatea cazurilor avansate arată că procesul imunologic este insuficient modificat din cauza „sechestrării“ imunologice în sistemul nervos.

Abstract

Paraneoplastic neuropathies represent a rare and heterogeneous group of diseases that appear in neoplastic patients and are not caused by direct neoplastic invasion, metastasis, treatment or lesion of vital organs. Their importance is that they can reveal a treatable cancer in almost 50% of cases. There are several clinical types of paraneoplastic neuropathies, including sensorial, sensitive, motor and autonomic dysfuncţions. Pathogenic hypothesis are toxic, metabolic, infectious and immune, causing even neuronal destruction (with severe prognosis) or nervous dysfuncţion (with favorable prognosis). These mechanisms are more and more argued by the presence of onconeural antibodies. The treatment of paraneoplastic neuropathies points to elimination of antigenic source (tumor treatment) and immunosuppression (plasma exchange, immunoglobulins, tacrolimus, mycofenolat mofetil, cyclophosphamide). The lack of the treatment efficiency in the most of the advanced cases shows that the immune process is not enough controlled, because of the immunoprivileged status of the nervous system.

INTRODUCERE

Un neoplasm poate afecta sistemul nervos prin mai multe modalităţi:

- invazie directă
- metastaze (parenchimatoase, vasculare, meningeale)
- infecţii oportuniste (bacteriene, nonbacteriene-virale, fungice)
- complicaţii ale terapiei antineoplazice (iradiere sau chimioterapie)
- complicaţii metabolice (nutriţionale, producere de hormoni ectopici)
- complicaţii neurologice prin afectarea altor sisteme sau organe (insuficienţă hepatică sau renală etc.)
- sindroame paraneoplazice.

DEFINIŢIE

Sindroamele paraneoplazice neurologice reprezintă disfuncţii ale sistemului nervos cauzate de un proces neoplazic la distanţă şi care nu sunt atribuite invaziei directe, metastazelor, disfuncţiei altor organe vitale sau complicaţiilor terapiei cancerului.

Neuropatiile paraneoplazice sunt un grup heterogen de afecţiuni rare ale sistemului nervos periferic (SNP) în ceea ce priveşte manifestările clinice, electrofiziologice, asocierea cu alte sindroame neurologice şi imunologice.

IMPORTANŢA

Cunoaşterea şi recunoaşterea sindroamelor paraneoplazice au o importanţă practică şi teoretică:

- **Practică** pentru că sunt revelatoare de cancer sau recădere într-un stadiu curabil şi cele mai multe sindroame paraneoplazice evoluează spre o disabilitate importantă într-un moment în care cancerul are simptome minore sau absente.
- **Teoretică** pentru că evidenţierea autoanticorpilor a dus la identificarea Ag exprimate doar pe neuroni (Szabo-1991) şi uneori prezenţa unui sdr. paraneoplazic sugerează un prognostic mai bun al cancerului (Maddison, 1999).

Sindroamele paraneoplazice pot afecta orice porţiune a sistemului nervos, pot afecta o singură regiune (ex. sistemul limbic), un singur tip celular (neuronii din ggl. spinali) sau mai multe niveluri ale sistemului nervos (Tabelul 1).

Tabelul 1
Sindroame paraneoplazice neurologice

Creier şi nervi cranieni
Encefalită limbică
Encefalită de trunchi cerebral
Degenerescenţa cerebeloasă
Sdr. opsoclonus-mioclonus
Sdr. vizuale
– Retinopatia asociată cancerului
– Nevrita optică
Coreea
Parkinsonismul
Măduva spinării
Mielopatia necrotizantă
Mielita inflamatorie
Boala de neuron motor (SLA)
Neuronopatia motorie subacută
Sdr. „stiff person“
GGL. rădăcinii posterioare a nv. spinal
Neuronopatia senzitivă
Nervii periferici
Neuropatia autonomă
Neuropatia senzitivo-motorie acută
– Poliradiculoneuropatia Guillain-Barré
– Nevrita brahială
Neuropatia senzitivo-motorie cronică
Neuropatia vasculitică
Neuromiotonia (sdr. Isaac)
Joncţiunea neuro-musculară
Sdr. miastenic Lambert-Eaton
Miastenia gravis
Muşchi
Polimiozită-dermatomiozită
Miopatia necrotizantă
Miotonia

Tipul sindromului paraneoplazic este identificabil şi specific, prezenţa sa individualizând existenţa unui cancer. Mai multe sindroame paraneoplazice se pot întâlni la un singur tip de neoplasm (Tabelul 2).

Toate tipurile de neoplazii se pot asocia cu sindrom paraneoplazic, chiar şi tumorile cerebrale primitive (pinealom, meduloblastom). Totuşi există o frecvenţă mai mare în cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM).

În ceea ce priveşte cronologia apariţiei sindroamelor paraneoplazice nu se respectă nici o lege, uneori cancerul este cunoscut şi semnele neurologice riscă să nu fie descoperite din alte cauze (ex. casexie), alteori simptomatologia neurologică apare precoce, alteori cancerul este descoperit sau nu la necropsie.

Perioada de timp între identificarea sindromului paraneoplazic şi neoplasm este de săptămâni sau luni, ocazional ani. Nu există paralelism între severitatea neuropatiei, importanţa tumorii şi tipul histologic, în multe cazuri neuropatia rămâne manifestarea dominantă.

Exteriorizarea clinică a neuropatiei paraneoplazice este legată de puseele evolutive ale cancerului, tratamentul acestuia putând duce la regresia simptomatologiei neurologice.

INCIDENŢA

Este greu de stabilit din cauza neuniformităţii criteriilor clinice de diagnostic, variind între 1% (Camerlingo, Chio 1998) şi 45% (Erlington). Posner găseşte la 70% din bolnavii cu CPCM şi boala Hodgkin (BH) tulburări neurologice iar Lipton găseşte anomalii electrofiziologice la bolnavii cu neoplasm fără ca aceştia să aibă tulburări nutriţionale, toxice sau metabolice. De asemenea, cifrele variază în funcţie de tipul cancerului şi neuropatia paraneoplazică (CPCM şi BH sunt cele mai frecvente neoplazii; neuropatia senzorială subacută apare la 0, 3-0, 5% dintre pacienţii cu CPCM, iar neuropatia senzitivo-motorie tip axonal reprezintă 75% dintre neuropatiile paraneoplazice).

Tabelul 2
Sindroame asociate unui anumit tip de neoplasm

Timom	Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM)
Sindroame neurologice	**Sindroame neurologice**
Miastenia gravis	Sdr. miastenic Lambert-Eaton
Neuromiotonia (sdr Isaac)	Neuropatia autonomă
Pseudo-obstrucţia gastro-intestinală	Neuropatia senzitivă
Neuropatia autonomă	Mielopatia
Sdr. „stiff person“	Sdr. cerebelos
Sdr. cerebelos (CV2)	Sdr. opsoclonus-mioclonus
Encefalopatia CRMP-5	Encefalită limbică
Sindroame sistemice	**Sindroame sistemice**
Hipogammaglobulinemia dobândită	Endocrine
Sdr. Cushing	– hipercortizolemie (ACTH)
Aplazia liniei eritrocitare	– carcinoid (serotonină)
Alopecia	– hipercalcemie (calcitonină)
Hipercalcemia	– hipertiroidie (TSH)
Pemfigus	– hiperpigmentare (MSH)
	– hiponatremie (SIADH)
	– eritrocitoza (eritropoietină)
	– ginecomastie (gonadotropină)
	– hipoglicemie (insulină)
	– diabet (glucagon)
	Retinopatie

CLASIFICARE

Nu există o clasificare unanim acceptată. Prezentăm o sinteză a clasificărilor după diferite criterii (Tabelul 3).

PATOGENIE

Se pune problema cum poate o tumoră de dimensiuni microscopice să determine un sindrom neurologic câteodată atât de grav (ex. dispariţia neuronilor din ganglionii spinali)?

Ipoteze

- existenţa unor toxine sau citokine elaborate de tumoră sau de celulele reactive la tumoră cu efect distructiv pentru SNP
- existenţa unei competiţii pentru substraturi esenţiale între tumoră şi SNP

Tabelul 3
Clasificare

După topografia leziunilor anatomopatologice	**Cancere frecvente**
– neuronopatie senzorială	CPCM, BH, limfoame
– neuronopatie motorie (tip SLA)	CPCM, BH, limfoame
– neuropatie senzitivo-motorie pred. axonală	Diverse
– neuropatie senzitivo-motorie pred. demielinizantă	BH, carcinoame (melanom)
– neuropatie motorie pură	
– neuropatie autonomă	
– polineuropatie distală sau proximală	CPCM
– plexopatie	BH
– mononeuropatie multiplex	Genito-urinar
După mecanismul fiziopatologic	
– metabolic (electrolitic şi endocrin)	
– vascular (neuropatii vasculitice)	
– infecţios	
– imunologic	
După forma de neoplazie	
– in hemopatii maligne	
– în tumori solide (carcinoame)	
După prezenţa anticorpilor onconeurali (în ser şi LCR)	
Sdr anti Hu –polineuropatie – ataxie – manifestări ale SNC	CPCM
Sdr CV2 –polineuropatie – encefalită limbică – atrofie cerebeloasă – nevrite optice – sdr. Lambert-Eaton – pseudoocluzie intestinală	Cancer sân CPCM Timom Sarcom uterin
Sdr CRMP5 (Colapsine Response Mediator Protein) – neuronopatie senzorială subacută – neuropatie autonomă – epilepsie – mişcări involuntare (coree, opsoclonus-mioclonus)	CPCM Timom
Sdr Ri (ANNA 2) – neuropatie senzitivo-motorie – nevrită nervi cranieni (VI, VIII) – distonie – ataxie – mielopatie	Sân Plămân

- existenţa unor infecţii oportuniste la pacienţi imunosupresaţi
- teoria disimună
  1. autoimună
  2. alt mecanism imun – producere de Ig monoclonale care se comportă ca un Ac (ex. IgM anti MAG)
- producere de Ig cu proprietăţi fizico-chimice particulare (amiloid, crioglobuline)
- producere citokine (sdrPOEMS)

Antigenele care în mod normal se exprimă doar pe celulele sistemului nervos sunt exprimate ectopic şi de cancer (Rosenfeld, 2001); sunt denumite antigene onconeurale şi pot fi proteine membranare (canale ionice), proteine nucleare sau citoplasmatice.

Sistemul imun recunoaşte Ag onconeural ca fiind străin şi iniţiază un răspuns imun:

- umoral (limfocitul B care secretă AutoAc)
- celular (limfocitul T)
- ambele tipuri

Răspunsul imun „atacă" regiunile din SN care exprimă acelaşi Ag ca şi tumora, generând leziuni la acest nivel sau „atacă" tumora, menţinând-o la dimensiuni mici sau chiar uneori distrugând-o (Byrne, 1997).

Argumente în favoarea patogeniei autoimune:

- titruri crescute de Ac care reacţionează cu tumora şi cu SNP (Anti Hu, Anti Ri, Anti CRMP5, Anti CV2) (Tabelul 4)
- identificarea unor Ac şi în LCR (sintetizaţi intratecal sau Ac care trec bariera hematoencefalică) – Furneaux
- s-au identificat limfocite T specifice unui anumit Ag în ser şi LCR (Albert, 2000)
- imunizarea la animalul de laborator cu un Ag onconeural încetineşte creşterea tumorii care exprimă acel Ag (Carpentier, 1998)

Întrebări care îşi aşteaptă răspunsul:

1. Cum poate răspunsul imun să lezeze SN considerat un „sanctuar" imunologic? Posibil prin Ac sau prin limfocitul T citotoxic (Greenle, 2000; Tanaka, 1999);
2. Cum se declanşează răspunsul imun?
   – un studiu sugerează că pacienţii cu CPCM care dezvoltă sindrom paraneoplazic exprimă Ag HLA pe suprafaţa celulei tumorale mai frecvent (Dalmau, 1999);
   – alt studiu afirmă că răspunsul imun se declanşează după diseminarea tumorii în ganglionul limfatic;
3. Ce factori induc reacţia imună încrucişată tumora-structura nervoasă?
   – există pacienţi cu neoplasm pulmonar, cu neuropatie dar fără Ac Hu;
   – există pacienţi cu neuropatie sugestivă ca fiind paraneoplazică, cu Ac Hu dar fără neoplasm identificat.

Criteriile de diagnostic sunt:

- prezenţa unui tablou clinic cunoscut ca neuropatie paraneoplazică
- excluderea altor tulburări legate de cancer
- studii de laborator (Ac onconeurali)

Astfel se pot diferenţia neuropatii paraneoplazice:

- posibile sau probabile – când se asociază
- neuropatie difuză sau multifocală
- neoplazia care precede sau urmează diagnosticului
- absenţa altor cauze de neuropatie.

Chiar dacă cele trei criterii sunt prezente există riscul de diagnostic în exces, neglijându-se asocierea fortuită a cancerului cu o neuropatie, mai ales dacă persoana este în vârstă.

- certe – neuropatie
- markeri specifici (Ac onconeurali)
- proba unui paralelism între evoluţia neoplasmului şi neuropatie.

Tabelul 4
Anticorpii anti-neuronali şi sdr. paraneoplazice asociate (după Posner, 2002)

Anticorpi	„Ţinta“ neuronală	Gene	Tumoră	Sdr. Paraneoplazice
Anti-Hu	Nucleu > citoplasma tuturor neuronilor	HuD, HuC Hel-N1	CPCM Neuroblastom Prostată	• Encefalomielită • Neuronopatie senzitivă • Degenerescenţa cerebeloasă • Disfuncţie autonomă
Anti-Yo	Citoplasma celulelor Purkinje	CDR34 CDR62	Ovar Sân Plămân	• Degenerescenţă cerebeloasă
Anti-Ri	Nucleu > citoplasmă Neuronii SNC	Nova	Sân, Genital Plămân Vezica urinară	• Ataxie/opsoclonus
Anti-Tr	Citoplasma celulelor Purkinje	–	Limfom Hodgkin	• Degenerescenţă cerebeloasă
Anti-VGCC (canal de calciu voltaj – dependent)	Versantul presinaptic al joncţiunii neuro-musculare	MysB	CPCM	• Sdr. miastenic Lambert-Eaton
Anti-retinieni	Celule ganglionare retiniene	Recoverina	CPCM Melanom genital Sân	• Retinopatie asociată cancerului (CAR) • Retinopatie asociată melanomului (MAR)
Anti-amfifizină	Pre-sinaptică	Amfifizina	CPCM	• Sdr. „stiff person“ • Encefalomielită
Anti-CRMP5 (Anti-CV2)	Citoplasma oligodendrocitelor şi a neuronilor	CRMP5 (POP66)	CPCM Timom	• Encefalomielită • Degenerescenţă cerebeloasă • Coree • Neuropatie senzitivă
Anti-PCA-2	Citoplasma celulelor Purkinje şi a altor neuroni		CPCM	• Encefalomielita • Degenerescenţă cerebeloasă • Sdr. miastenic Lambert-Eaton
Anti-Ma 1	Neuroni (subnucleu)	Ma 1	Plămân	• Encefalită de trunchi cerebral • Degenerescenţă cerebeloasă
Anti-Ma 2	Neuroni (subnucleu)	Ma 2	Testicul	• Encefalită limbică • Encefalită de trunchi cerebral
ANNA 3	Nucleul celulei Purkinje		Plămân	• Neuropatie senzitivă • Encefalomielită

NB:
- *identificarea Ac onconeurali permite afirmarea neuropatiei ca paraneoplazică, dar absenţa lor nu elimină diagnosticul.*
- *diagnosticul sindromului paraneoplazic este foarte dificil şi pretenţios.*

Observaţii pentru clinician:
- 2/3-3/4 din bolnavi dezvoltă neuropatia paraneoplazică înaintea identificării cancerului, deci neurologul este acela care încadrează simptomatologia ca paraneoplazică
- neuropatiile paraneoplazice debutează acut sau subacut şi, după o evoluţie rapidă spre o disabilitate severă, tabloul clinic se stabilizează
- când se suspectează o neuropatie paraneoplazică trebuie făcut screening pentru boală canceroasă; dacă este negativ se repetă screening-ul peste câteva luni; pentru cancerele foarte mici examenul PET cu 18FDG (fluorodeoxiglucoză) este promiţător
- dacă se descoperă cancerul într-un stadiu precoce, tratamentul intensiv poate vindeca neoplasmul şi stabiliza neuropatia
- după diagnosticul neuropatiei ca fiind paraneoplazică este important să se aprecieze:
  - dacă procesul este degenerativ-distructiv sau disfuncţional
  - dacă sunt afectate fibrele motorii sau senzitive
  - dacă afectarea este axonală sau demielinizantă
  - dacă există o paraproteină.

Diagnosticul diferenţial este dificil şi include variatele etiologii ale neuropatiilor periferice printre care:
- sindromul Sjögren
- intoxicaţia cu piridoxină
- insuficienţa disautonomă idiopatică
- infecţia HIV.

La bolnavii la care se cunoaşte cancerul, diagnosticul diferenţial se face cu complicaţiile toxice, metabolice şi infecţioase ale cancerului şi ale terapiei anticanceroase.

PROGNOSTIC

Este variabil în funcţie de:
- tipul neuropatiei: neuronopatiile care se asociază cu pierdere neuronală şi sindroamele disautonome au prognostic mult mai defavorabil decât cele care se asociază cu disfuncţii neurologice
- imunitatea anti-onconeurală poate influenţa evoluţia tumorii (un cancer cu anticorpi pozitivi

rămâne limitat), dar evoluţia defavorabilă este datorată sindromului paraneoplazic.

TRATAMENT

Considerând neuropatia paraneoplazică o boală imunologică urmărim 2 strategii terapeutice:

I. Eliminarea sursei de Ag = tratamentul antitumoral
Tratamentul antitumoral fără evidenţierea cancerului la pacienţii cu neuropatii paraneoplazice nu este indicat.
Tratamentul antitumoral poate ameliora simptomatologia dar ameliorarea poate fi şi spontană.

II. Supresia reacţiei imune:
- dacă neuropatia este mediată de Ac se recomandă:
  – plasmafereza
  – administrarea de IGIV
- dacă neuropatia este mediată de limfocitul T activat se recomandă:
  – Tacrolimus
  – Mycofenolat mofetil
- deşi în multe neuropatii paraneoplazice nu se cunoaşte mecanismul imunologic se consideră că în patogenia bolii participă atât mecanisme celulare cât şi umorale şi se face terapie asociată:
  – plasmafereza sau IGIV + imunosupresor
  – corticoterapie + Ciclofosfamidă + Tacrolimus.

Nu există protocol stabilit pentru tratamentul imunosupresor în neuropatiile paraneoplazice.

Se propun (după Keime Guibert):
– IGIV 0,5 g /kgc/zi timp de 5 zile
– Metilprednisolon 1g/zi iv timp de 3 zile
– Ciclofosfamidă 600mg/m^2 o zi (ziua 4)

Dacă se ameliorează sau se stabilizează, tratamentul se repetă de 3 ori la interval de 3 săptămâni.

Dacă s-a ameliorat după a 3-a cură, se administrează tratamentul de întreţinere:
– IGIV 0,5 g/kgc timp de 6 luni
– Metilprednisolon 1g iv o zi pe lună timp de 6 luni
– Ciclofosfamidă 600mg/m^2 timp de 6 luni.

În majoritatea cazurilor imunoterapia nu are efect, dar cazurile comunicate în literatură, care au răspuns la tratament imunosupresor, obligă clinicianul să combine terapia cancerului cu imunoterapie în situaţii disperate.

Răspunsul modest la terapie arată că procesul imunologic este insuficient cunoscut, fiind „sechestrat" în SN.

Tipuri clinice de neuropatii paraneoplazice:
1. Neuronopatia senzorială subacută
2. Neuropatia senzitivo-motorie
3. Neuropatia motorie
4. Neuropatia autonomă

1. Neuronopatia senzorială subacută
– a fost descrisă de Denny-Brown în 1948
– reprezintă forma tipică de neuronopatie paraneoplazică
– este revelatoare de neoplasm în >3/4 din cazuri (cancer pulmonar, sân, ovar, esofag, uter, limfom), 2/3 din acestea fiind reprezentate de CPCM
– este o ganglioradiculită cu pierdere de neuroni în ggl. Spinal şi în ggl. Gasser cu degenerescenţă walleriană a axonilor senzitivi şi degenerescenţă anterogradă a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării şi degenerescenţă retrogradă a nervului senzitiv
– patogenia este necunoscută dar este acceptată teoria imunologică cu declanşarea unui răspuns imun încrucişat tumoră-neuroni din ganglionii spinali şi apariţia Ac Hu
– este considerată în particular o manifestare a encefalomielopatiei paraneoplazice.

Tablou clinic:
- debut subacut cu parestezii asimetrice predominant la membrele superioare (diferenţiere de o axonopatie obişnuită care debutează la membrele inferioare)
- evoluţie în câteva zile la toate membrele devenind simetrică, uneori cuprinzând faţa şi trunchiul
- obiectiv se decelează o neuropatie senzitivă severă ataxiantă afectând toate modalităţile senzitive, mai ales cea profundă, în care durerea poate fi semnul principal; reflexele osteotendinoase sunt abolite
- în stadiul avansat apare deficit motor, dezaferentare senzitivă severă care conduce la ataxie gravă şi mişcări pseudoatetozice
- se pot adăuga semne de afectare a SNC.

Puncţia lombară evidenţiază hiperproteinorahie şi uşoară reacţie limfocitară.

Electrofiziologic apar potenţiale de acţiune senzitive cu amplitudine redusă sau absentă, semne de denervare subclinică şi VCM normale.

Simptomatologia clinică şi paraclinică poate apărea cu luni sau chiar ani înaintea diagnosticului tumorii.

Confirmarea diagnosticului se face prin prezenţa Ac anti Hu (rareori şi Ac anti CV2, Ac anti Amfifizina) şi prin probarea existenţei unui neoplasm. Evoluţia este acută, subacută sau cronică spre disabilitate majoră.

Cauza decesului este legată de apariţia disautonomiei, leziunilor SNC, progresiei tumorii, asocierii altor sindroame paraneoplazice (secreţia inadecvată de ADH).

Tratamentul este foarte dificil datorită pierderii ireversibile a neuronilor din ganglionul spinal şi se adresează stabilizării neurologice într-un stadiu în care bolnavul este încă mobil.

2. Neuropatia senzitivo-motorie

Sunt descrise:
a. Neuropatia senzitivo-motorie axonală
b. Polineuropatia inflamatorie demielinizantă
c. Neuropatia cu microvasculită a nervilor

a. Neuropatia senzitivo-motorie axonală
– este o axonopatie la nivelul rădăcinilor, trunchiurilor nervoase sau nervilor periferici (cu leziuni noninflamatorii parcelare)
– este cea mai comună dintre neuropatiile paraneoplazice
– se asociază cu scădere mare în greutate (> 15% din greutatea corporală)

Tabloul clinic:
- debut subacut şi progresiv
- cu parestezii, dureri de intensitate crescândă şi deficit motor distal, predominante la membrele inferioare
- uneori apar paralizii de nervi cranieni şi tulburări psihice

Această neuropatie se remarcă prin:
– intensificarea rapidă a deficitului motor şi apariţia amiotrofiilor
– tulburări de sensibilitate masive
– asimetria leziunilor
– extensia anarhică a fenomenelor neurologice.

Puncţia lombară evidenţiază hiperalbuminorahie.

Ca patogenie se discută mai mulţi factori care intervin (metabolici, nutritivi, inflamatori cu producere de citokine), aceiaşi factori fiind implicaţi şi în caşexie.

Se asociază cu – cancer pulmonar, cancer de sân (forma Peterson – neuropatie predominant senzitivă, cu prurit şi crampe musculare), cancer de stomac, hemopatii maligne, insulinom. Evoluţia este legată de evoluţia tumorii şi de tratamentul antitumoral.

b. Polineuropatia senzitivo-motorie inflamatorie demielinizantă (poliradiculonevrita) prin tenta evolutivă este acută (tip Guillain-Barre) sau cronică.

Poliradiculonevrita acută tip Guillain-Barre (AIDP).
– este prezentă în hemopatii maligne, în particular în BH
– are aspect clinic de poliradiculonevrită cu evoluţie mai puţin favorabilă
– patogenia este probabil autoimună (umorală şi celulară) şi postinfecţioasă (cunoscându-se susceptibilitatea crescută a bolnavilor cu hemopatii maligne la infecţii).

Poliradiculonevrita demielinizantă cronică (CIDP)

Apare în hemopatii maligne, melanoame, tumori pulmonare, de sân, de stomac.

Tabloul clinic este nespecific, cu deficit motor la toate membrele, reflexe osteotendinoase abolite.

Puncţia lombară evidenţiază disociaţie albumino-citologică.

Evoluţia este cu ameliorări şi recăderi.

Patogenia este autoimună cu răspuns imun încrucişat tumoră – celula Schwann şi producere de Ac anti gangliozid GD2.

Asocierea cu imunoglobuline anormale (paraproteine-componenta M) apare foarte frecvent. Procesul autoimun se adresează unor proteine mielinice, în special proteinei MAG (myelin associated glycoprotein) din nervul periferic.

Paraproteinele sunt asociate cu:
– gamapatii monoclonale (MGUS)- tip IgM
– hemopatii maligne (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström), în special cu MM-osteosclerotic în care apare sdr. POEMS (Polineuropatie, Organomegalie, Endocrinopatie, creşterea imunoglobulinelor M, leziuni cutanate-Skin).

Aceste polineuropatii sunt responsive la imunoterapie.

c. Neuropatia cu microvasculită a nervilor

În cadrul acestei categorii sunt diferenţiate:
– microvasculita nervilor din sindromul anti Hu la pacienţi cu neuronopatie senzorială subacută, care se remite odată cu tumora
– vasculita izolată a nervilor.

Tabloul clinic este de multinevrită sau polineuropatie asimetrică dureroasă.

Se asociază cu cancer pulmonar, sân, stomac, vezicula biliară, prostată sau limfom.

Diagnosticul este confirmat de biopsie care arată o vasculită a micilor artere cu sau fără necroză fibrinoidă.

Într-o microvasculită a nervilor trebuie căutată neoplazia imediat ce se exclud o colagenoză sau alte boli sistemice şi când se asociază un sindrom inflamator.

3. Neuropatia motorie

Este foarte rară (7%) şi cuprinde 3 entităţi:
– neuronopatie motorie
– poliradiculonevrită pur motorie
– neuropatii motorii cu bloc de conducere.

Neuronopatia motorie
– în care leziunea este în cornul anterior medular
– se poate asocia sau nu cu sindrom piramidal.

Neuronopatia motorie asociată cu sindrom piramidal (sindrom SLA) apare în limfoamele nonhodgkiniene cu sau fără gamapatii monoclonale, descriindu-se o entitate nouă: sindrom SLA + cancer de sân + Ac anti neuronali specifici.

Neuronopatia motorie subacută asociază deficit motor al membrelor inferioare asimetric, cu instalare subacută, amiotrofii, fasciculaţii şi reflexe osteotendinoase abolite în teritoriul deficitar. Se stabilizează după câteva luni de la debut şi se ameliorează fără legătură cu evoluţia tumorii.

Ipotezele patogenice sunt imună şi postinfecţioasă (virală).

4. Neuropatia autonomă

Este greu de interpretat la bolnavul canceros datorită clinostatismului prelungit, neurotoxicităţii chimioterapiei, dozelor mari de analgezice şi malnutriţiei.

Frecvent apare în CPCM cu sindrom Hu.
– patogenie: autoimună cu apariţia de Ac anti receptori nicotinici Ach (marker diagnostic) din ggl. autonom; titrul Ac se corelează cu gravitatea disfuncţiei autonome.

Tabloul clinic se exprimă prin:
– insuficienţă simpatică (hipotensiune ortostatică, anhidroză)
– insuficienţă parasimpatică (pseudoocluzie intestinală, diaree, tulburări cardiace cu răspuns anormal la manevra Valsalva, impotenţa, modificări ale reflexelor pupilare).

Se pot asocia şi alte manifestări ale SNP sau ale SNC (disfuncţii cerebeloase, crize convulsive, tulburări psihice).

Disfuncţia autonomă este responsabilă de morbiditate şi mortalitate ridicată.

Patogenia este autoimună cu apariţia de Ac antireceptori nicotinici Ach (marker diagnostic) din ganglionii autonomi; titrul Ac se corelează cu gravitatea disfuncţiei autonome.

Tratamentul este dificil şi constă în tratament simptomatic, supraveghere permanentă, tratamentul neoplaziei (folosindu-se citostatice cu neurotoxicitate minimă – ciclofosfamidă şi doxorubicină) şi tratament imunosupresor.

CONCLUZII

Diagnosticul unei neuropatii paraneoplazice este foarte dificil şi costisitor şi de aceea este foarte important ca, atunci când se suspectează o neuropatie de tip paraneoplazic, să se facă screening pentru depistarea bolii canceroase într-un stadiu precoce, tratamentul intensiv putând vindeca neoplasmul şi stabiliza neuropatia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

American Academy Of Neurology – Continuum Neuroimmunology, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Antoine JC – Les neuropathies peripheriques paraneoplasiques . *Revue Neurologique*, 2001; 157:12.

Cros D – Peripheral Neuropathy. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Mallecourt C, Delattre JY – Neuropathies paraneoplasiques. *La Presse Medicale*, 2000; 29:8.

Posner J-B – Les syndromes paraneoplasiques. *Revue Neurologique*, 2002; 158:10.